

Médecine expérimentale

M. Jean DAUSSET, membre de l'Institut
(Académie des Sciences), professeur

L'une des conséquences les plus importantes de la définition des groupes tissulaires de l'homme, les groupes HLA (Human Leucocytes, système A) a été la démonstration que de nombreuses maladies leur étaient associées.

Ainsi, le système HLA et ses nombreux allèles servent de « marqueurs » génétiques d'une certaine susceptibilité à des maladies humaines.

On dit qu'une affection familiale est *liée à HLA* lorsque dans une famille elle est transmise toujours avec le ou les mêmes complexes HLA. Le cas le plus typique est celui d'un défaut enzymatique présent chez les deux parents à l'état hétérozygote et qui se révèle chez les enfants homozygotes pour ce gène défectueux.

On dit qu'une maladie est *associée à HLA* lorsque dans une population de malades atteints de la même maladie, on observe qu'un (ou plusieurs) allèles HLA est anormalement fréquent chez les malades, par rapport à une population d'individus sains.

Au cours de l'enseignement de cette année ont été successivement envisagés : l'historique, les méthodes d'étude, les diverses catégories de maladies liées ou associées à HLA, les mécanismes sous-jacents, et enfin les conséquences pratiques déjà acquises ou attendues.

Les premières études ont été faites en 1967 dans notre laboratoire. En nous basant sur la découverte que certaines leucémies spontanées de la souris étaient associées au complexe H-2 de la souris (l'analogue murin du complexe humain HLA). Il était logique d'entreprendre en premier lieu la recherche d'une association avec les leucémies aiguës. Cette étude fut apparemment négative mais initia une efflorescence d'études sur bien d'autres affections malignes (comme la maladie de Hodgkin), infectieuses ou systémiques. Durant les quinze dernières années des milliers de publications ont apporté une moisson extraordinairement riche puisqu'aujourd'hui au

moins une cinquantaine de maladies humaines ont des rapports génétiques avec le système HLA.

Les méthodes d'étude doivent être rigoureuses si on ne veut pas, comme ce fut trop souvent le cas, publier des faits prématurés, voire erronnés. La maladie doit être définie par des critères très stricts et la population témoin être soigneusement appareillée. Le nombre des malades étudiés doit être suffisant pour atteindre une signification statistique solide et dépend évidemment de la fréquence de l'allèle qui est trouvé associé à cette maladie. Nous avons insisté particulièrement sur l'intérêt de l'étude des familles dans lesquelles il existe, dans la fratrie, au moins deux germains atteints. Par l'accumulation de telles familles on peut avoir une indication sur le caractère récessif ou dominant (ou intermédiaire) de l'association avec HLA.

La classification des maladies liées ou associées à HLA découle en partie du mécanisme sous-jacent.

C'est ainsi que dans une première catégorie on peut classer toutes les maladies qui dépendent d'une tare génétique récessive portant sur un gène métabolique située sur le chromosome 6, au voisinage ou à l'intérieur du complexe HLA. Il existe, en effet, des déficits en facteurs du complément (C2 et C4) qui ne se manifestent cliniquement que si la tare est transmise à la fois par les deux parents. Il en est de même pour le déficit en un enzyme, le 21-hydroxylase, déficit qui entraîne l'hypertrophie congénitale surrénalienne. De même une anomalie d'un gène qui préside au métabolisme du fer entraîne l'hémochromatose idiopathique.

Dans une deuxième catégorie on peut classer les affections qui sont associées à un allèle du locus HLA-B, ou HLA-C. La plus importante est la spondylarthrite ankylosante dont l'association avec l'allèle B27 est si forte que 90 % des malades en sont porteurs et qu'un homme B27 positif a 600 fois plus de chances d'être atteint de cette affection qu'un homme B27 négatif. L'allèle B27 paraît être le marqueur, chez certains individus, d'une susceptibilité particulière à développer des altérations sacro-iliaques sous l'influence d'un agent déclenchant encore mal connu. Ainsi la conjonction d'un certain « terrain » génétique avec des facteurs extérieurs environnementaux entraîne l'apparition des symptômes pathologiques. Le rôle des germes bactériens dans ce déclenchement est fortement soupçonné. Dans cette même catégorie, on peut inclure le psoriasis familial associé à un allèle du locus HLA-C.

La catégorie la plus importante est celle qui comprend les maladies associées à la région HLA-D/DR qui est celle qui commande en partie la réponse immunitaire de l'homme.

Ces affections sont, dans l'ensemble, des maladies systémiques d'étiologie inconnue, familiales mais de pénétrance faible, qui représentent une part

importante de la pathologie des pays industrialisés. Des affections aussi fréquentes que les maladies auto-immunes, l'arthrite rhumatoïdale, la sclérose en plaques et le diabète juvénile insulino-dépendant en font partie, c'est dire l'importance de l'impact social de ces études. On trouve habituellement dans l'ensemble de ces maladies, deux composantes : une composante générale, d'auto-immunisation qui se caractérise par l'apparition d'anticorps spécifiques anti-organes et de lymphocytes cytotoxiques spécifiquement dirigés contre tel ou tel tissu et une composante plus particulière à chaque maladie qui en fait sa caractéristique clinique. C'est ainsi que dans le diabète juvénile insulino-dépendant on observe une association double, l'une avec l'allèle DR3 qui est très souvent le marqueur d'une tendance à l'auto-immunisation et l'autre avec l'allèle DR4 qui semble particulier à la susceptibilité à un certain nombre de maladies, dont le diabète. Les individus DR3/DR4 ont dans les familles diabétiques de très fortes chances d'être atteints.

Mais, l'étude des maladies associées à HLA ne doit pas être un simple catalogue. Elle doit déboucher sur des conceptions étio-pathologiques plus générales. Si le mécanisme des affections de la première catégorie liées à HLA par un défaut métabolique récessif est clair, il n'en est pas de même des deux autres catégories. On suspecte pour la deuxième qu'une altération des antigènes HLA eux-mêmes par des toxines bactériennes pourrait entraîner une réaction immunitaire contre ces antigènes devenus étrangers. Quant aux mécanismes des associations de la troisième catégorie, il paraît être lui-même d'ordre immunologique, peut-être conséquence d'un défaut du répertoire de reconnaissance du soi et du non-soi qui serait codé par la région HLA-D/DR du complexe HLA. On imagine ainsi qu'un défaut de reconnaissance du soi pourrait entraîner l'absence de cellules suppressives pour telle ou telle structure du soi et ainsi permettre l'auto-immunisation. On peut également imaginer un défaut de reconnaissance du non-soi qui empêche de développer une réponse de défense contre tel ou tel agent étranger.

Jusqu'à présent les conséquences pratiques de ces découvertes ont été relativement limitées. Elles portent sur des aspects nosologiques, c'est-à-dire de classification des maladies, mais surtout sur des aspects diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques. Les médecins sont souvent confortés dans leurs diagnostics par la présence du « marqueur » HLA habituel à telle maladie. Et, surtout ils peuvent traiter précocement les individus génétiquement susceptibles d'être atteints.

Il est, désormais, théoriquement possible de dépister dans la population générale les individus « à risque » et de leur appliquer un traitement préventif. Malheureusement, aucun traitement réellement préventif n'est encore connu pour ces diverses affections. C'est donc dans ce sens que les recherches doivent se poursuivre. Les techniques modernes du génie géné-

tique nous ouvrent peut-être de grands espoirs en nous permettant l'étude précise des gènes du complexe HLA. On espère ainsi isoler les gènes de susceptibilité à ces maladies, en connaître le défaut fonctionnel. Si celui-ci est connu sa correction devient peut-être possible.

J. D.

MISSIONS ET CONFÉRENCES

— Congrès de Médecine Française, Nice, 19-20 juin 1981 (conférencier invité).

— Congrès de la Société Française de Toxicologie, Paris, 17-18 septembre 1981 (Président du Congrès).

— Conférence des Ministres Européens Responsables de la Santé Publique, Conseil de l'Europe, Madrid, 23-24 septembre 1981 (conférencier invité).

— NATO International Advanced study on biochemical and biological markers of neoplastic transformation, Corfou, 29 septembre - 3 octobre 1981 (conférencier invité).

— Réunion annuelle de France-Transplant, Paris, 4-5 novembre 1981 (Président du Comité Directeur).

— Société Française de Transplantation, Paris, 6 novembre 1981.

— Université de Laval à Québec (Canada), Québec, 11 novembre 1981 (conférencier invité).

— Université de Sherbrook, Faculté de Médecine (Canada), Sherbrook, 13 novembre 1981 (conférencier invité).

— Société Française d'Immunologie, Paris, 4-5 décembre 1981.

— 3^e Cours Européen d'Histocompatibilité et Cours Supérieur d'Histocompatibilité, Paris, 7-18 décembre 1981 (conférencier et Directeur du Cours).

— Conférence « Biorencontre », Fondation Mérieux, Lyon, 25-26 janvier 1982 (conférencier invité).

— Institut du Cancer, Villejuif, 2 mars 1982 (conférencier invité).

— Actualités Immunologiques en Pédiatrie (Colloque Robert Debré), Paris, 11 mars 1982 (conférencier invité).

— Sociétés Belge, Française et Suisse d'Immunologie, Strasbourg, 25-26 mars 1982 (conférencier invité).

— 3^e Ecole de Biologie Moléculaire, Alger, 28 mars - 3 avril 1982 (conférencier invité).

— Certificat Supérieur d'Immunologie, Tunis, 8-9 avril 1982 (conférencier invité).

— Université de Liège, Faculté de Médecine, Liège, 21 avril 1982 (conférence de réception comme Docteur Honoris Causa).

— Université Catholique de Louvain, Fourth J.F. Heremans Memorial Lecture, Bruxelles, 22 avril 1982 (conférencier invité).

— Académie Royale de Médecine de Belgique, Bruxelles, 23 avril 1982 (conférencier invité).

— Symposium sur « L'impact de l'Immunologie sur la Néphrologie et la Transplantation », Paris, 13 mai 1982 (conférencier invité).

— Journées Méditerranéennes de Rhumatologie, Marseille, 28-29 mai 1982 (conférencier invité).

— Conférence sur l'Immunologie à l'Institut Pasteur, Paris, 18 juin 1982 (conférencier invité).

STAGIAIRES ÉTRANGERS

Armand BENSUSSAN, Tunisie, étudiant en D.E.R.B.H. d'Immunologie.

Jorge KALIL, Brésil, boursier du gouvernement français.

Luisa GUILHERME, Brésil, boursière du gouvernement brésilien.

Evaristo VILLECHENOUS-PINEDA, Espagne, stagiaire du gouvernement français.

Sheng-Jing LU, Chine, stagiaire de l'I.N.S.E.R.M.

Salem CHOUAIB, Tunisie, boursier du gouvernement tunisien.

Howard CANN, U.S.A., professeur de Pédiatrie à Stanford University, en année sabbatique, I.N.S.E.R.M.

SÉMINAIRES

Le cours a été complété par une série de séminaires ayant pour thème les maladies associées au Complexe majeur d'histocompatibilité de l'Homme (HLA).

M. A. SVEJGAARD, Directeur du Laboratoire de Groupages Cellulaires de l'Hôpital Universitaire de Copenhague, a traité des relations HLA et diabète mellitus.

M^{me} E. MÖLLER, Professeur d'Immunologie à l'Institut Karolinska de Stockholm, a parlé des implications biologiques du complexe HLA en association avec les maladies.

Le Docteur Daniel COHEN, Responsable du département de Génie Génétique de l'Unité 93 de l'I.N.S.E.R.M. à l'Hôpital Saint-Louis, a traité de biologie moléculaire HLA et de génétique formelle en relation avec les maladies.

M. J.R. BATCHELOR, Professeur d'Immunologie à la Faculté de Médecine de Londres, a présenté ses travaux sur le HLA et le Lupus Erythémateux.

M. A. BOUÉ, Professeur à l'Université René-Descartes, a traité du HLA et déficit en 21-hydroxylase.

M. J. HORS, Professeur d'Hématologie à l'Hôpital Saint-Louis, a étudié la relation du Complexe majeur d'histocompatibilité avec le cancer.

M^{me} R. FAUCHET, Directeur du Centre Régional de Transfusion Sanguine de Rennes, a présenté ses travaux sur l'hémochromatose idiopathique en relation avec le HLA.

M. G. PETRANYI, Directeur du Département d'Immunologie de la Transplantation à Budapest, a traité des fonctions immunitaires dépendantes du complexe HLA.

M. L.U. LAMM, Directeur du Laboratoire de Groupages Cellulaires du Centre de Transfusion Sanguine de Arhus (Danemark), a parlé de la relation du HLA avec les Systèmes du Complément.

Enfin dans le cadre de la Chaire, M. Hidde PLOEGH, de l'Institut de Génétique de Cologne (R.F.A.), a donné plusieurs conférences sur la biochimie des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité.

ACTIVITÉS DES LABORATOIRES

L'unité de Recherche sur l'Immunogénétique de la Transplantation Humaine, Unité I.N.S.E.R.M. U.93 (Professeur Jean DAUSSET, Directeur), Hôpital Saint-Louis, Paris.

Depuis que le complexe majeur d'histocompatibilité a été montré gouverner en partie la reconnaissance du soi et du non-soi et la réponse immunitaire, les domaines de recherche où les systèmes HLA et H-2 sont impliqués se sont étendus et diversifiés :

I. - Immunogénétique (J. COLOMBANI et collaborateurs)

De nouveaux loci alléliques sont actuellement recherchés par des méthodes sérologiques ou cellulaires. De nouveaux marqueurs de membrane sont détectés sur les lymphocytes T activés (V. Lepage et E. Wollman), sur les monocytes (L. Legrand) par les méthodes sérologiques classiques, ou sur les lymphocytes B par les méthodes cellulaires (en particulier par la culture lymphocytaire mixte secondaire).

Les anticorps monoclonaux (M. Fellous, J. Kalil) anti-HLA ont été activement développés : ils décèlent des déterminants tantôt monomorphes, présents sur toutes les molécules alléliques, tantôt polymorphes, présents seulement chez certains individus. Ces anticorps seront étudiés en comparaison avec d'autres au cours de la IX^e Workshop d'Histocompatibilité, actuellement en préparation (L. Degos).

On est frappé par la fréquence des anticorps polymorphes détectant des déterminants non décrits par les allo-anticorps. C'est ainsi que l'on découvre des déterminants communs à plusieurs allèles d'un même locus HLA-A ou B, ou mieux des déterminants « interlocus » présents à la fois sur des molécules des locus HLA-A et B. En effet, la manière dont la souris s'immunise contre les molécules HLA humaines est différente de la manière dont les hommes s'immunisent entre eux. Ainsi se dessine une autre vision de ces molécules qui ouvre de nouvelles perspectives.

De même des anticorps monoclonaux ont été développés contre des déterminants spécifiques des diverses sous-populations de cellules T (L. Boumsell). Déterminants variables selon le stade de maturation de ces cellules. Ces anticorps sont particulièrement précieux pour faire l'inventaire des diverses catégories de cellules lymphoïdes, thymiques ou non thymiques et leurs différentes fonctions. Ils permettent aussi un classement nosologique précieux des diverses hémopathies dues à des proliférations électives de ces diverses catégories de cellules.

II. - Transplantation d'organe (M. SASPORTES et collaborateurs)

On sait que les transfusions faites avant greffe améliorent considérablement le pronostic des greffes de rein. Il a été démontré, dans ce laboratoire, que l'hyperimmunisation *in vitro* des lymphocytes d'un individu A contre les lymphocytes (HLA-DR incompatible) d'un individu B entraîne la sécrétion de deux facteurs suppresseurs capables d'inhiber la prolifération allogénique des lymphocytes en culture lymphocytaire mixte. Le premier facteur est aspécifique et agit quelle que soit la cellule stimulante, alors que le deuxième est « restreint » à certaines cellules répondantes (dont la cellule autologue qui a elle-même fabriqué le facteur).

Que ces facteurs soient responsables de l'effet bénéfique des transfusions est fortement suggéré par l'étude des malades futurs receveurs de rein. Après chaque transfusion, on voit apparaître des cellules suppressives dans la circulation, cellules capables *in vitro* de sécréter des facteurs suppresseurs. La spécificité et la restriction de ces deux facteurs est l'objet d'une étude systématique.

III. - Greffe de moelle osseuse (E. GLUCKMAN et collaborateurs)

La greffe de moelle a pris récemment un essor considérable et devient une thérapeutique remarquablement efficace, bien qu'il reste encore beaucoup de points obscurs. L'un des obstacles majeurs demeure la réaction du greffon contre l'hôte (GVH) dont la pathogénie est encore mal comprise.

Des études sont poursuivies pour connaître le rôle dans le déclenchement et la poursuite de la GVH des cellules T activées, et du rapport entre les lymphocytes T amplificateurs et suppresseurs.

IV. - Le modèle murin (J. COLOMBANI et M. PLA)

L'effet bénéfique des transfusions avant greffe chez l'homme a pu être étudié par analogie chez la souris. On a voulu savoir si les plaquettes sanguines (sans hématie, ni lymphocyte) pouvaient entraîner un état de tolérance à une greffe ultérieure d'un organe de la même lignée que celle du donneur de plaquettes.

Des expériences préliminaires semblent indiquer que les plaquettes sont très faiblement immunogènes et induisent un certain degré de tolérance spécifique.

Des études sont en cours pour savoir si cet effet est dû aux plaquettes elles-mêmes ou aux quelques lymphocytes qui restent toujours dans la suspension plaquettaire.

V. - HLA et maladies (J. HORS et collaborateurs)

De nombreuses études ont été poursuivies dans ce domaine, en particulier sur la sclérose en plaques et le diabète insulino-dépendant. Les cas familiaux, avec au moins deux cas dans la fratrie ont été recherchés afin de préciser le mode de transmission héréditaire du gène de susceptibilité à cette maladie.

Ont également été étudiés la myasthénie, l'hépatite chronique active, le prolapsus de la valve mitrale.

Un effort, tout particulier, a été fait pour déterminer des groupes HLA dans les familles de cancer où il y a deux cas, ou plus, dans la fratrie. On a

pu montrer qu'il y avait un excès de frères HLA identique parmi les malades atteints de maladie de Hodgkin, ce qui indique que deux allèles, ou gènes, du complexe HLA interviennent probablement dans cette maladie. Dans le mélanome malin familial un seul gène lié à HLA et dominant suffit à la transmission de la maladie, de génération en génération. Une revue générale de la littérature sur l'influence du complexe HLA sur les tumeurs malignes de l'homme s'est révélée plus fructueuse qu'on ne pouvait l'espérer.

VI. - *Etudes du facteur de croissance des lymphocytes T de l'homme*
(D. FRADELIZI et collaborateurs)

L'interleukine 2 (I12) qui induit spécifiquement la croissance des cellules lymphoïdes T a été préparé à partir de culture cellulaire allogénique. Dans les surnageants de ces cultures cette molécule d'une grande importance théorique et pratique, a été isolée et purifiée; ses caractéristiques étudiées. Un effort tout particulier a été fait pour isoler le gène responsable et pour tenter de la cloner dans les bactéries afin de la produire en grande quantité.

VII. - *Etudes des gènes HLA* (D. COHEN et collaborateurs)

Un laboratoire de « génie génétique » a été créé. Il a pour mission essentielle l'étude des gènes du complexe HLA. Dans un premier temps cette jeune équipe s'est donnée comme but d'étudier le polymorphisme du complexe HLA, déterminé à l'aide des enzymes de restriction, coupant à des sites spécifiques le génome humain. Les premiers résultats sont très encourageants.

BIBLIOGRAPHIE

J. DAUSSET, F.T. RAPAPORT, *The contributions of human skin transplantation to biological knowledge. A modern illustration of experimental medicine Advances in Experimental Medicine : A centenary to Cl. Bernard* (H. Parvez, S. Parvez eds., pp. 27-42, 1980, Elsevier-North Holland, Biomedical Press).

I. DESCHAMPS, H. LESTRADET, F. CLERGET, C. BONAITI, M. SCHMID, M. BUSSON, A. BENAJAM, A. MARCELLI-BARGE, J. DAUSSET, J. HORS, *HLA genotype study in familial juvenile insulin-dependent diabetes (Diabetologica, 1980, 19, 189-193).*

E. GLUCKMAN, J.C. GLUCKMAN, E. ANDERSEN, J. GUILLET, A. DEVERGIE, J. DAUSSET, *Lymphocytotoxic antibodies after bone marrow transplantation*

in aplastic anemia. II. Non HLA antibodies (*Transplantation*, 1980, 29, 471-476).

J. DAUSSET, *The role of histocompatibility (HLA) in transplantation. Organ transplantation, present state, futur goals* (S. Slavin ed., Elsevier-North Holland, Biomedical Press).

M. SASPORTES, D. FRADELIZI, J. DAUSSET, *Suppression of the human allogenic response in vitro. New development and direction in the field of transplantation* (S. Slavin ed., Elsevier-North Holland, Biomedical Press).

D. FRADELIZI, G. CATHELY, M. SASPORTES, J. DAUSSET, *Culture à long terme des lymphocytes T humains (Actualités Hématologiques, 1980, 4, 270-279).*

M. SASPORTES, E. WOLLMAN, D. COHEN, D. FRADELIZI, E. CAROSELLA, G. CATHELY, J. DAUSSET, *Cellules suppressives de la réponse proliférative allogénique in vitro chez l'homme (Actualités Hématologiques, 1980, 14, 263-269).*

E. WOLLMAN, D. COHEN, D. FRADELIZI, M. SASPORTES, J. DAUSSET, *Different stimulating capacity of B and T lymphocytes in primary and secondary allogenic reaction : cellular detection of HLA-D products on T lymphocytes (J. of Immunol., 1980, 125, 2039-2043).*

E. ALBERT, D.B. AMOS, W.F. BODMER, R. CEPPELLINI, J. DAUSSET, F. KISSMEYER-NIELSEN, W. MAYR, R. PAYNE, J.J. VAN ROOD, P.I. TERASAKI, R.L. WALFORD, *Nomenclature for factors of the HLA system. Histocompatibility Testing 1980* (P.I. Terasaki ed., U.C.L.A., Los Angeles, pp. 18-20).

T. SASAZUKI, J. DAUSSET, K. TOKUNAGA, H. SATO, K. OKOCHI, S. NAITO, *Cw7 Joint Report. Histocompatibility Testing 1980* (P.I. Terasaki ed., U.C.L.A., Los Angeles, pp. 501-502).

J. DAUSSET, *DRw8 Joint Report. Histocompatibility Testing 1980* (P.I. Terasaki ed., U.C.L.A., Los Angeles, pp. 538-540).

B.D. TAIT, I.R. Mac KAY, A. KASTELAN, J. DAUSSET, S. MAYER, K. OKOCHI, *Chronic liver disease including chronic active hepatitis. Joint Report. Histocompatibility Testing 1980* (P.I. Terasaki ed., U.C.L.A., Los Angeles, pp.).

V. LEPAGE, M.M. TONGIO, S. MAYER, E. GROHANS, C. CECCALDI, A. PUISANT, C. BONAITI, J. CARTRON, A. MARCELLI, J. HORS, J. DAUSSET, *Neurofibromatosis (Von Recklinghausen's disease). Joint Report. Histocompatibility Testing 1980* (P.I. Terasaki ed., U.C.L.A., Los Angeles, pp. 719-721).

C. DEHAY, P. LETHIELLEUX, L. DEGOS, J.M. COLOMBANI, J. DAUSSET, *Rebirth of an antigen Da(6) is identical to SV, BV, PR or 8w59 antigen.*

Histocompatibility Testing 1980 (P.I. Terasaki ed., U.C.L.A., Los Angeles, pp. 771-772).

V. LEPAGE, L. DEGOS, M. GIRAUD, J. DAUSSET, *HLA-Bw22 splits. Histocompatibility Testing 1980* (P.I. Terasaki ed., U.C.L.A., Los Angeles, p. 779).

J. DAUSSET, *Concepts passés, présents et futurs sur le complexe majeur d'histocompatibilité de l'homme (HLA). Les Prix Nobel 1980* (The Nobel Foundation, 1981, pp. 196-211).

J. DAUSSET, *Are D and DR two distinct entities? Current Trends in Histocompatibility. Immunogenetic and Molecular profiles* (R.A. Reisfeld and S. Ferrone, Plenum, New York, 1981, vol. 1, pp. 29-47).

J. DAUSSET, L. CONTU, *Is the MHC a general self-recognition system playing a major unifying role in the organism? Abstract (Developmental and Comparative immunology, 1981, 5, 1-4).*

L. BOUMSELL, A. BARNARD, E.L. REINHERZ, L.M. NADLER, J. RITZ, H. COPPIN, Y. RICHARD, L. DUBERTET, F. VALENSI, L. DEGOS, J. LEMERLE, G. FLANDRIN, J. DAUSSET, S.F. SCHLOSSMAN, *Surface antigens on malignant Sezary and T-CLL cells correspond to those of mature T cells (Blood, 1981, 57, 526-530).*

V. LEPAGE, Y. GAUDY, E. TERRIER, J. DAUSSET, J. COLOMBANI, *Screening and use of high titered anti-HLA-DR sera in PHA-blast complement fixation and B lymphocytotoxicity techniques (Tissue Antigens, 1981, 17, 37-42).*

J. DAUSSET, *Biological importance of the MHC complex. Proceed. of the IX Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology.* Elsevier-North Holland, Biomedical Press, Amsterdam - New York - Oxford, 1981, pp. 113-119.

J. DAUSSET, L. CONTU, *MHC in general biological recognition. Its theoretical implications in transplantation (Transpl. Proceed., 1981, 13, 895-899).*

M. SASPORTES, E. CAROSELLA, A. BENSUSSAN, C. MIHAESCO, J. DAUSSET, *Regulation of the human allogeneic proliferative response in vitro. II. Production of soluble suppressive factors by suppressive T cells and evidence in favour of « acceptor » cells for suppression among unprimed lymphocytes (Immunogenetics, 1981, 14, 117-127).*

J. DAUSSET, *La définition et la reconnaissance du soi (Le Courrier du C.N.R.S., 1981, 41, 51-54).*

A. BERNARD, L. BOUMSELL, E.L. REINHERZ, L.M. NADLER, J. RITZ, H. COPPIN, Y. RICHARD, F. VALENSI, G. FLANDRIN, J. DAUSSET, J. LEMERLE,

S.F. SCHLOSSMAN, *Cell surface characterization of malignant T cells from lymphoblastic lymphoma using monoclonal antibodies. Evidence for phenotype differences between malignant T cells from patients with lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma (Blood., 1981, 57, 1105-1110).*

L.P. RYDER, A. SVEJGAARD, J. DAUSSET, *Genetics of the HLA disease association (Annual review of Genetics, 1981, 15, 169-187).*

J. DAUSSET, *Laennec au Collège de France (Revue du Palais de la Découverte, 1981, 22, 22-30).*

E. GLUCKMAN, L. PAPON, J. HORS, A. DEVERGIE, M. BUSSON, J. GONY, J. DAUSSET, *HLA markers in patients suffering from aplastic anaemia (Hematologia, 1981, 14, 165-172).*

E. CAROSELLA, A. BENSUSSAN, J. DAUSSET, M. SASPORTES, *Allosensitized T cells produce soluble factors susceptible to suppress allogeneic proliferation but not to interferon on cell mediated cytotoxicity (Medicina (Buenos-Aires), 41, 65-76).*

II. - Laboratoire de Médecine Expérimentale, Collège de France

Unité I.N.S.E.R.M. U 112 (Docteur Françoise HAGUENAU, Directeur)

Les travaux poursuivis cette année correspondent à l'effort de ré-orientation du programme de recherche qui a été mis en œuvre l'année dernière.

En effet l'étude des virus oncogènes, thème majeur de notre équipe, a été abordée sous l'angle de la relation avec le complexe majeur d'histocompatibilité chez la poule d'une part, sur cellules humaines d'autre part.

En ce qui concerne les recherches chez la poule, la mise en place d'une animalerie de poules histocompatibles congéniques a été poursuivie. Elle a impliqué une organisation intégrée avec les différents centres d'élevages aviaires en France (I.N.R.A.) : à Nouzilly (D^r CAUCHY), au Domaine de Magneraud (D^r BALENÇON), Jouy-en-Josas (D^r PERRAMON) et à l'étranger : Institut de Génétique Moléculaire de Prague, Houghton Poultry Research Station (Huntingdon, Grande-Bretagne).

A l'heure actuelle 4 lignées de poules congéniques (CC, CB, B4/B4, B12/B12) sont en cours de développement et établies. Les noyaux de reproduction (15 couples) des lignées CB (B12/B12) et B12/B12 (Angleterre) est atteint.

La localisation des antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) à la surface de divers types de cellules lymphoïdes et sanguines

chez des animaux de telles souches ainsi qu'une étude de la distribution des allo-antigènes sur des cellules fibroblastiques en culture, normales et transformées par le RSV (souche Schmidt-Ruppin) ont été entreprises avec les méthodes indirectes d'anticorps spécifiques marqués à la ferritine ou à la fluorescéine.

Une autre étude sur la susceptibilité et la résistance envers les tumeurs induites par différents virus de la leucosarcomatose aviaire a été réalisée sur les souches B4/B4 et B12/B12.

En ce qui concerne les recherches sur *des cellules humaines*, le D^r RABOTTI a réussi à infecter des fibroblastes humains avec le RSV et à obtenir non seulement la transformation de ces fibroblastes mais la production de virus par ces cellules humaines ce qui n'avait jamais encore été obtenu avec un retrovirus aviaire. Une série (84) de lignées de fibroblastes provenant de donneurs différents et 6 lignées cellulaires provenant de 6 sarcomes différents ont été infectées avec les résultats suivants : 2/84 des lignées de fibroblastes normaux ont été transformées et produisent le virus, démontré par infectivité (sur cellules de poules) et par microscopie électronique. Il en va de même pour 1/6 des cellules sarcomateuses (82/3).

Depuis il a été montré qu'une des deux lignées de fibroblastes normaux transformés était tumorigène pour la souris nude et qu'il était possible de transformer certaines lignées de fibroblastes humains avec le virus produit par ces cellules humaines.

Les fibroblastes utilisés provenaient de donneurs typés pour le complexe majeur d'histocompatibilité et il ressort de ce travail qu'il pourrait exister une association préférentielle entre « transformabilité » par ce virus et certains haplotypes HLA.

D'autres travaux, plus spécifiquement consacrés à la microscopie électronique, ont permis au cours de l'année :

a) D'étendre les observations concernant la localisation de la protéine p27, protéine structurale du RSV. Il a été montré par immunocytochimie ultra-structurale que celle-ci était localisée au niveau des ribosomes (liés ou libres) et que l'on pouvait détecter la protéine précurseur p76 d'abord dans la région périnucléaire et suivre sa progression vers la membrane cellulaire.

Au cours de cette étude la relation intime qui existe entre particule virus et fibronectine de la matrice cellulaire a été détectée et illustrée (L. STANISLAWSKI).

b) De déterminer la rédaction d'une thèse : « Transcription dans des fibroblastes de poulet transformés par le virus du Sarcome de Rous (RSV) ». Il

s'agit d'une étude biochimique et ultrastructurale de M^{lle} CONNAN dont les recherches avec le D^r RABOTTI et le D^r HAGUENAU ont permis de mettre en évidence une dissociation structure/fonction au niveau du nucléole de fibroblastes transformées par le Virus du Sarcome de Rous. L'intégrité du nucléole n'est en effet pas nécessairement requise pour que s'effectue la synthèse des ARN préribosomiques et il a été montré aussi que, quelque soit le taux d'inhibition des ARN, la formation de virus pouvait continuer d'avoir lieu.

L'ensemble des résultats des travaux de l'année vise ainsi à étendre notre connaissance des virus oncogènes étudiés avec les méthodes de la biologie moléculaire et ultrastructurale et en même temps à apporter, à l'aide de tels virus, une base expérimentale qui rende compte des facteurs qui interviennent dans la susceptibilité au cancer chez l'animal et chez l'Homme.

PUBLICATIONS DU LABORATOIRE DE MÉDECINE EXPÉRIMENTALE
DU COLLÈGE DE FRANCE

ANNÉES 1981-1982

F. HAGUENAU, *Ultrastructure comparative de gliomes humains et de gliomes expérimentaux induits par le Virus du Sarcome de Rous (RSV) (Neurochirurgie, 1981, 27, 251-253).*

G.F. RABOTTI, *Gliomes induits chez les Mammifères par le Virus du Sarcome de Rous (RSV) (Neurochirurgie, 1981, 27, 247-249).*

G.F. RABOTTI et B. TEUTSCH, *Altered host susceptibility of RSV recovered from cocultivated RSV transformed mammalian cells with semi permissive cells (XXth International Symposium on Biological Models, Prague, 27-29 avril 1981).*

G. CONNAN, G.F. RABOTTI et F. HAGUENAU, *Preribosomal transcription in chick embryo fibroblasts transformed by RSV : biochemical and ultrastructural studies (7th European Nucleolar Workshop, Safed, Israel, 23-28 août 1981, p. 50).*

W.E. BRILES, N. BUMSTEAD, D.L. EWERT, D.G. GILMOUR, J. GOGUSEV, K. HALA, C. KOCH, B.M. LONGENECKER, A.W. NORDSKOG, J.R.L. PINK, L.W. SCHIERMAN, M. SIMONSEN, A. TOIVANEN, O. VAINO et G. WICK, *Nomenclature for chicken major histocompatibility (B) complex (Immunogenetics, 1982, 15, 441-447).*

G.F. RABOTTI, B. TEUTSCH, F. MONGIAT, M. MARILLER, *Rous Sarcoma Virus transform human normal fibroblasts and « supertransform » human sarcoma cells.* (*Am. Ass. for Cancer Res. (A.A.C.R.)*, 28 avril - 1^{er} mai 1982, Saint-Louis, Miss.).

L. STANISLAWSKI, *Association du virus de Sarcome de Rous avec la matrice extracellulaire contenant de la fibronectine dans les fibroblastes d'embryons de poulet* (XXII^e Colloque annuel de la Société Française de Microscopie Electronique, Reims, 25-27 mai 1982).

MISSIONS ET CONFÉRENCES

Le Docteur Françoise HAGUENAU s'est rendue à Vars du 23 au 26 mars 1981 pour assister au Premier Séminaire hivernal des Neurosciences Européennes.

Elle a participé au 7^e European Nucleolar Workshop, du 23 au 30 août 1981 à Safed en Israël.

Elle s'est rendue à Washington du 7 au 14 mars 1982 pour la Réunion du Comité Mixte Franco-américain « Aspects Fondamentaux de la Cancérogénèse » dans le cadre de la Coopération franco-américaine dans le domaine du Cancer.

Le D^r G.F. RABOTTI a présenté une communication au 20^e Congrès International sur « Biological Models » qui s'est tenu à Prague du 26 au 30 avril 1981.

Il a participé au 7^e European Nucleolar Workshop, du 23 au 30 août 1981 à Safed en Israël.

Il a présenté une communication à la Rencontre Annuelle de l'American Association for Cancer Research à Saint-Louis, du 28 avril au 1^{er} mai 1982.

M^{lle} G. GONNAN a présenté son travail au 7^e European Nucleolar Workshop qui s'est tenu à Safed, en Israël du 23 au 30 août 1981.

M. GOGUSEV s'est rendu à Innsbrück du 9 au 11 septembre 1981 pour participer à une table ronde sur la nomenclature du complexe majeur d'histocompatibilité de la poule.

M^{me} STANISLAWSKI a présenté son travail au 22^e Colloque annuel de la Société Française de Microscopie Electronique qui s'est tenu à Reims du 25 au 27 mai 1982.